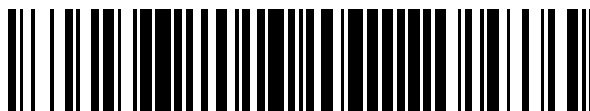


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 127**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/525** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2011 PCT/IT2011/000010**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12095877**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11709197 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2663281**

54 Título: **Administración corneal de agentes de entrecruzamiento por iontoforesis para el tratamiento de queratocono y composiciones oftálmicas relacionadas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.11.2016**

73 Titular/es:  
**SOOFT ITALIA S.P.A. (100.0%)  
Contrada Molino, 17  
63833 Montegiorgio CFM), IT**

72 Inventor/es:  
**FOSCHINI, FULVIO;  
ROY, PIERRE;  
STAGNI, EDOARDO;  
CAVALLO, GIOVANNI y  
LUCIANI, GIULIO**

74 Agente/Representante:  
**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

ES 2 590 127 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Administración corneal de agentes de entrecruzamiento por iontoforesis para el tratamiento de queratocono y composiciones oftálmicas relacionadas.

5

La presente invención se refiere al uso de iontoforesis para administrar composiciones oftálmicas (en particular colirios) que contienen preferiblemente riboflavina, u otros agentes de entrecruzamiento, diseñada para absorber el estroma corneal en la práctica del entrecruzamiento del colágeno corneal (CXL) para el tratamiento del queratocono, y también se refiere a las composiciones oftálmicas correspondientes adaptadas para administrarse por iontoforesis

10

en el tratamiento del queratocono mediante entrecruzamiento del colágeno corneal.

De acuerdo con la presente invención, es posible mejorar la absorción y la penetración de la solución oftálmica en el estroma corneal también sin tener que proceder a la retirada del epitelio corneal en la práctica del tratamiento del queratocono, u otras enfermedades ectásicas de la córnea, y reducir drásticamente el tiempo de tratamiento

15

necesario.

El colágeno es una proteína fundamental del tejido conectivo en los animales, y está presente en la córnea y la esclerótica del ojo. Varios trastornos oculares están relacionados con defectos en la estructura del colágeno, e incluyen queratocono, queratectasia, progresiva, miopía, y posiblemente glaucoma.

20

El queratocono es una enfermedad degenerativa del ojo, en la que los cambios estructurales dentro de la córnea la afinan y cambian a una forma más cónica que su curva gradual normal. El queratocono es una enfermedad genética que consiste en una distrofia progresiva no inflamatoria cuya evaluación puede ser variable de un sujeto a otro.

25

Tras el inicio de esta enfermedad, que afecta aproximadamente a 50 persona de cada 100.000 cada año, generalmente gente joven de entre 10 y 20 años, aparece una curvatura irregular que modifica el poder de refracción de la córnea, produciendo distorsiones de las imágenes y una visión cercana confusa y distante. Con el paso del tiempo, la visión continúa empeorando irreversiblemente, con la necesidad consecuente de frecuentes cambios de gafas y, por esa razón, se puede confundir en primer lugar con una miopía asociada a astigmatismo. Después de algunos años, la córnea tiende progresivamente a desgastarse y afinarse hacia el ápice. Después, se produce una curvatura irregular de la córnea, que pierde su forma esférica y adopta la forma característica de cono (queratocono). Si se descuida la enfermedad, la parte superior se puede ulcerar, con la consecuente perforación de la córnea; hay dolor, lagrimeo y espasmos de los párpados. Estos cambios de la córnea producen una alteración en la disposición de la proteína de la córnea, provocando micro-cicatrices que distorsionan adicionalmente las imágenes y, en algunos

30

35

casos, impiden el paso de la luz, dando lugar de esta manera a una sensación de deslumbramiento problemático.

Teniendo en cuenta la debilidad estructural congénita del estroma corneal debido a dicha enfermedad, después de algunos años la córnea tiende progresivamente a desgastarse y afinarse hacia el ápice. Después, se produce una curvatura irregular de la córnea, que pierde su forma esférica y adopta la forma característica de cono (queratocono).

40

Si se descuida la enfermedad, la parte superior se puede ulcerar, con la consecuente perforación de la córnea; hay dolor, lagrimeo y espasmos de los párpados. Estos cambios de la córnea debidos al queratocono producen una alteración en la disposición de la proteína de la córnea, provocando micro-cicatrices que distorsionan adicionalmente las imágenes y, en algunos casos, impiden el paso de la luz, dando lugar así a una sensación de deslumbramiento problemático, sobre todo en los momentos del día en que el sol está bajo en el horizonte (el amanecer y el atardecer).

45

Los tratamientos actuales para el queratocono tienden a enmascarar la irregularidad de la superficie del ojo con lentes de contacto, o intentan mejorar el contorno de la superficie con segmentos de anillos intracorneales, queratoplastia lamelar, o cirugía láser de excímer. Sin embargo, la enfermedad es progresiva y ninguna de estas opciones evita la necesidad de un trasplante de córnea eventual. De hecho, cuando la córnea afectada por el queratocono sufre un afinamiento considerable, o si se produce cicatrización después de laceraciones de la superficie de la córnea, es necesario un trasplante quirúrgico de la córnea (queratoplastia).

50

55

Sin embargo, en la clínica oftálmica de la Carl Gustav Carus University de Dresden en 1997, se desarrolló una técnica nueva, más segura y menos invasiva, denominada "entrelazamiento corneal" (CXL), que usa, en particular, riboflavina, activada mediante un láser UV; desde entonces esta técnica se ha usado ampliamente de manera satisfactoria en diversas clínicas oftálmicas.

El entrelazamiento corneal es un método mínimamente invasivo, que usa riboflavina activada mediante un láser UV (365-370 nm); el método es indoloro y se realiza en un hospital de día. El entrelazamiento permite el refuerzo de la estructura de la córnea afectada por el queratocono por medio del entretejido y el aumento de los enlaces (entrelazamiento) entre las fibras del colágeno de la córnea.

5

Los estudios clínicos han demostrado que el CXL es capaz de reducir el astigmatismo asociado al queratocono, así como ralentizar o detener la evolución de la patología, evitando así la necesidad de trasplantes de la córnea. Además, otros trastornos, caracterizados por ectasia corneal, se benefician del tratamiento usando el método de entrelazamiento.

10

El entrelazamiento corneal se realiza aplicando una anestesia corneal local para realizar la abrasión del epitelio corneal (desepitelización) que tiene un diámetro de 8 a 9 mm. Esto va seguido de una instilación frecuente de una solución oftálmica a base de riboflavina al 0,1 % durante 15 minutos seguida de la irradiación con el emisor ultravioleta (UV-A) durante 30 minutos con instilación de una solución de riboflavina durante toda la operación de irradiación.

15

La riboflavina (peso molecular 376, escasamente soluble en agua), más preferiblemente riboflavina fosfato sódico (peso molecular 456, con carga negativa), que se usa comúnmente en el entrelazamiento corneal, es una molécula hidrófila fotosensibilizadora y fotopolimerizante, con una escasa capacidad de difusión a través del epitelio y, por lo tanto, de alcanzar el estroma corneal.

20

La riboflavina, también conocida como vitamina B<sub>2</sub>, se requiere para una amplia diversidad de procesos celulares, es un micronutriente de fácil absorción con una función clave en el mantenimiento de la salud en los seres humanos y otros animales. La riboflavina tiene una función clave en el metabolismo energético, y para el metabolismo de grasas, cuerpos de cetona, carbohidratos y proteínas.

25

La riboflavina se ha empleado en varias situaciones clínicas y terapéuticas. Durante más de 30 años, se han usado complementos de riboflavina como parte del tratamiento de fototerapia de la ictericia del recién nacido; también se ha usado como un analgésico del dolor muscular, y en solitario o junto con betabloqueantes, en la prevención de la migraña.

30

En la práctica del entrecruzamiento del colágeno corneal (CXL) para el tratamiento del queratocono, se aplican unas gotas de riboflavina en la superficie corneal del paciente. Una vez que la riboflavina ha penetrado a través de la córnea, se aplica una terapia de luz ultravioleta A. El entrecruzamiento inducido por la riboflavina UV-A del colágeno corneal consiste en la fotopolimerización de las fibrillas de colágeno del estroma con el objetivo de aumentar su rigidez y resistencia.

35

Esta técnica se ha mostrado y se ha descrito en varios estudios para estabilizar el queratocono.

La aplicación de un fotosensibilizador, tal como riboflavina-5-fosfato a un tejido, por ejemplo, la córnea, la piel, el tendón, el cartilago o el hueso, seguido de fotoactivación es el objeto de la invención desvelada en la patente de Estados Unidos n.º 7.331.350, que puede producir un sello tejido-tejido, por ejemplo, para reparar una herida o sellar un trasplante tisular. Dicho método descrito puede aplicarse a diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos, tal como cirugía de trasplante de córnea, cirugía de cataratas, cirugía láser, queratoplastia, queratoplastia penetrante, cirugía refractiva, remodelación de la córnea, y el tratamiento de la laceración de la córnea es proporcionar un método de tejido de entrecruzamiento que cree un sello tisular.

40

45

Un método para proporcionar una oculoplastia para el tratamiento de distrofias de la córnea/queratocono que incluye aplicar una solución de riboflavina como fotosensibilizador a una superficie de ojo humano e irradiar la región de tratamiento con radiación de fotoactivación controlada, se describe en la solicitud de patente US 2008/0015660.

50

Una solución ocular que contiene aproximadamente el 0,05-0,25 % p/p de fosfato de riboflavina y aproximadamente el 20 % p/p de dextrano para el uso en la técnica de entrecruzamiento corneal para el tratamiento del queratocono es el objeto de la solicitud de patente internacional WO 2009/001396. La contribución innovadora del dextrano a esta solución es garantizar una buena muco-adhesividad a la superficie ocular que permita un mejor rendimiento del contacto y, por lo tanto, de la impregnación del estroma corneal por la solución de riboflavina.

55

Recientemente se ha desvelado una formulación muy simple que se refiere a un colirio para el tratamiento de pacientes que padecen córnea cónica por la solicitud de patente Europea EP 2 0253 321. En dicha formulación, que

contiene únicamente riboflavina-5-fosfato, cloruro sódico, cloruro de benzal y agua estéril, la sustancia fotosensibilizante de riboflavina y el cloruro de benzal, que actúa como un agente de superficie activa, facilitan la penetración del colirio en el epitelio corneal; en comparación con los colirios convencionales para el tratamiento de la córnea cónica, el producto botenido por esta composición descrita tiene la ventaja de no requerir la retirada del epitelio corneal.

Se obtiene una solución técnica similar a través de irradiación UV-A de una mezcla de riboflavina/colágeno en presencia de bastante oxígeno que causa un rápido entrecruzamiento que da como resultado la adhesión de la mezcla *in situ* que realiza su adhesión a la estructura ocular subyacente. Dicho sello tisular corneal y escleral se desvela en la Solicitud de Patente Internacional WO 2009/073600 para obtener un aumento estructural del tejido ocular para estabilizar mejor enfermedades de la córnea progresivas.

Como se demuestra por la bibliografía científica y de patentes que se ha citado anteriormente, la riboflavina (peso molecular 376, escasamente soluble en agua), y más preferiblemente riboflavina fosfato sódico (peso molecular 456, con carga negativa), es la molécula hidrófila fotosensibilizadora y fotopolimerizante preferida usada con más frecuencia en la realización del entrecruzamiento corneal; sin embargo, posee una escasa capacidad de difusión a través del epitelio y, por lo tanto, de alcanzar el estroma corneal.

Para facilitar la absorción de la misma, y la absorción completa del estroma corneal antes de iniciar la irradiación con UV-A, se ha introducido la técnica de eliminar el epitelio corneal (desepitelización). Sin embargo, este procedimiento puede crear, aunque raramente, complicaciones a nivel de la córnea, dolor, además de ser un método que hace más difícil la tarea del oculista.

Para superar dicho problema, la solicitud de patente internacional PCT/IT2009/000392, y la solicitud de patente de prioridad relacionada RM2008A00472, desvelan composiciones oftálmicas para el entrecruzamiento corneal en el tratamiento del queratocono u otra enfermedad ectásica corneal, caracterizadas por la asociación de la riboflavina y biopotenciadores específicos con el fin de intentar resolver el problema técnico de la escasa capacidad de la riboflavina para difundir a través del epitelio y, por lo tanto, de alcanzar el estroma corneal. De hecho, mediante la adición de los biopotenciadores desvelados, el compuesto a base de riboflavina facilita la absorción epitelial asociada al CXL corneal, evitando tener que recurrir a la retirada de la córnea, lo que permite una eliminación o reducción corneal no invasiva de la anestesia y una cicatrización subsiguiente rápida sin dolor o posible complicación para los pacientes.

Sin embargo, a pesar de los importantes avances en el campo relevante de las soluciones de riboflavina, todavía existe la necesidad de sistemas de administración más eficientes para liberar composiciones oftálmicas para impregnar el estroma corneal en la práctica del entrelazamiento corneal para el tratamiento del queratocono, y de composiciones oftálmicas adecuadas para el tratamiento del queratocono formuladas específicamente para adaptarse también a la aplicación corneal más eficiente.

Por lo tanto, será deseable mejorar adicionalmente la absorción de riboflavina, para reducir el tiempo de administración de la riboflavina, sin requerir la retirada del epitelio corneal, obteniendo así un entrecruzamiento corneal no invasivo con eliminación o reducción de la anestesia, que no necesita una terapia posterior al tratamiento particular, sin edema debido a la retirada del epitelio, y una curación rápida subsiguiente sin dolor o posibles complicaciones para el paciente.

La iontoforesis es un método no invasivo que permite la penetración de una alta concentración de moléculas ionizadas, tales como fármacos, en el tejido vivo, impulsadas por una corriente eléctrica, de hecho, la aplicación de una corriente a una sustancia ionizable aumenta su movilidad a través de una superficie biológica.

Tres fuerzas principales rigen el flujo provocado por la corriente. La fuerza primaria es la repulsión electroquímica, que impulsa las especies de la misma carga a través de los tejidos. Cuando pasa una corriente eléctrica a través de una solución acuosa que contiene electrolitos y un material cargado (por ejemplo, el principio farmacéutico activo), se producen varios eventos:

- (1) El electrodo genera iones,
- (2) los iones recién generados se aproximan/colisionan con partículas cargadas similares (típicamente, el fármaco que se está administrando), y
- (3) la electrorrepulsión entre los iones recién generados fuerza las partículas con carga disueltas/suspendidas, hacia y/o a través de la superficie adyacente (tejido) al electrodo.

La aplicación continua de corriente eléctrica impulsa los principios farmacéuticos activos significativamente más hacia los tejidos que lo que se logra con la simple administración tópica.

- 5 El grado de iontoforesis es proporcional a la corriente aplicada y al tiempo de tratamiento. Se produce en preparaciones a base de agua, donde los iones pueden generarse fácilmente por unos electrodos que requieren medios acuosos que contienen electrolitos; por lo que la iontoforesis se rige por la extensión de la hidrólisis en agua que una corriente aplicada puede producir. La reacción de electrólisis produce iones hidróxido OH<sup>-</sup> (catódico) o hidronio H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (anódico). Algunas formulaciones contienen tampones que pueden mitigar los cambios de pH  
10 provocados por esos iones. Sin embargo, la presencia de ciertos tampones introduce iones de carga similar que pueden competir con el producto de fármaco por los iones generados electrolíticamente, lo que puede disminuir la administración del producto de fármaco (y aumentar el tiempo de aplicación requerido).

La polaridad eléctrica del electrodo de administración de fármaco depende de la naturaleza química del producto de fármaco, específicamente de su punto pK<sub>a</sub>(s)/isoelectrónico y el pH inicial de la solución de dosificación. Principalmente, es la repulsión electroquímica entre los iones generados por medio de la electrólisis y la carga del producto de fármaco lo que impulsa el producto de fármaco hacia los tejidos. Por lo tanto, la iontoforesis ofrece una ventaja importante con respecto a la aplicación tópica del fármaco, ya que aumenta la absorción del fármaco. La velocidad de administración del fármaco se puede ajustar variando la corriente aplicada por el experto en la técnica.  
20

Debido a la forma administración sumamente eficaz del proceso iontoforético, los oftalmólogos han reconocido desde hace mucho el valor de la iontoforesis en la administración de moléculas curativas al ojo y en el tratamiento de patologías oculares, ya que el proceso iontoforético no solamente permite la aplicación más rápida de una medicina, sino que también permite una aplicación más localizada y más altamente concentrada de los fármacos.  
25

Se han desarrollado y mejorado varios dispositivos iontoforéticos para usarse específicamente en el campo médico ocular, y tras los avances técnicos producidos en las últimas décadas en el campo de la iontoforesis, en particular con respecto a los dispositivos y aparatos, la investigación y el desarrollo actuales se centran principalmente en varias formulaciones optimizadas adecuadas para su administración por iontoforesis ocular y métodos de uso de las mismas.  
30

Se describen en el presente documento formulaciones a base de riboflavina que se emplearán de una manera alternativa para realizar un CLX que puede administrarse por iontoforesis para tratar la debilidad estructural del estroma corneal, en particular el queratocono, y usos de las mismas.  
35

La riboflavina fosfato sódico, usada comúnmente en el entrelazamiento corneal es una molécula de bajo peso molecular, soluble en agua, con carga negativa; dicho conjunto de características la hace potencialmente un blanco adecuado para la iontoforesis catódica como se muestra a continuación.

Más en detalle, en la iontoforesis, los tres mecanismos de transporte, flujos químicos, eléctricos y electroosmóticos, se indican explícitamente en la ecuación de Nernst-Planck a continuación:

$$\text{Flujo}_{\text{total}} = \text{Flujo}_{\text{pasivo}} + \text{Flujo}_{\text{eléctrico}} + \text{Flujo}_{\text{osmótico}}$$

45 Según Prausnitz M.R. y Noonan J.S., "Permeability of Cornea, Sclera, and Conjunctiva: A Literature Analysis for Drug Delivery to the Eye". 1998. Journal of Pharmaceutical Sciences. 87: 1479-88, con fines de simplicidad, puede asumirse que la contribución pasiva es insignificante. El flujo de electrorrepulsión depende de la carga (valencia), el campo eléctrico y la concentración, que son proporcionales a la densidad de corriente, e inversamente proporcionales a la movilidad de los iones en el fluido. A su vez, la movilidad iónica depende de varios factores, tales como la concentración, la interacción entre las propias especies iónicas y entre los iones y la molécula de disolvente,  
50 el tamaño de la molécula de fármaco cargada, la polaridad del disolvente,... etc. El flujo electroosmótico se produce cuando se aplica un campo eléctrico en una membrana y produce un movimiento a granel del propio disolvente que lleva especies iónicas o neutras con la corriente de disolvente. Es proporcional a la concentración de ambas especies iónicas y neutras del fármaco.

55 El flujo electroosmótico es en la dirección de los contraiones de la carga de la membrana. A un pH fisiológico (7,4), la piel, como la mayoría de las membranas biológicas, incluyendo la córnea y la esclerótica, tiene carga negativa. Por lo tanto, el flujo electroosmótico potencia la administración anódica (+) del fármaco con carga positiva mientras que se retarda la administración catódica (-) del fármaco con carga negativa.

A pH bajo, sobre pl, el valor isoelectrico de la córnea y la esclerótica que se considera que es 4 (véase Huang y col., Biophysical journal 1999) y comparable a los valores pl de la superficie de la piel que varía de 3 a 4, la superficie se vuelve positiva y se invierte el flujo electroosmótico. Eso explica la importancia de la tamponación, que además del hecho de que protege contra el daño conjuntivo y corneal (el ojo puede tolerar un intervalo bastante amplio de pH y las soluciones oftálmicas pueden variar de pH 5,6 a 11,5, pero el intervalo útil para prevenir el daño corneal es de 6,5 a 8,5), pero mantiene la contribución relativa de cada flujo a un nivel constante. También garantiza un número estable de especies iónicas en la solución si se mantiene una corta duración de la corriente aplicada.

## 10 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se describen en el presente documento formulaciones diseñadas para mejorar su administración en y a través del ojo, adaptadas para administrarse por iontoforesis y un método relacionado de las mismas. Más específicamente, las composiciones oftálmicas descritas en el presente documento se basan en riboflavina u otro agente de entrecruzamiento que tenga al mismo tiempo propiedades tamponantes, a administrar por iontoforesis. De tal manera, es posible mejorar la absorción y la penetración en el estroma corneal sin tener que proceder a la retirada del epitelio corneal en la práctica del tratamiento del queratocono, u otros trastornos ectásicos de la córnea, por medio de entrecruzamiento corneal. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, la solución oftálmica que se va a administrar por iontoforesis, ha de tener preferiblemente un valor de pH inicial en el intervalo comprendido entre 5-6 para actuar como agente tamponante y alcanzar un valor de pH final no superior a 9.

El método descrito para tratar el queratocono se centra en el desarrollo de formulaciones a base de riboflavina y el uso de dichas formulaciones para maximizar la administración de riboflavina a través de iontoforesis, y la seguridad del paciente. La aplicación de las formulaciones a base de riboflavina descritas por iontoforesis es novedosa y adecuada para tratar trastornos ectásicos de la córnea.

Por lo tanto, es objeto de la invención proporcionar una formulacion de producto específica adaptada para la absorción corneal asociada al CXL que se va a transferir a la córnea por iontoforesis y que se va a irradiar posteriormente por luz UV.

Otro objeto de la invención es proponer un método de iontoforesis ocular usando una solución de riboflavinas en una forma que sea más fácilmente ionizable.

Las formulaciones, que incluyen riboflavina en diferentes concentraciones, pueden usarse en presencia de diferentes condiciones de iontoforesis (por ejemplo, niveles de corriente y tiempos de aplicación). Por ejemplo, estas formulaciones pueden tamponarse de forma apropiada para gestionar los pH iniciales y finales, o incluir otros excipientes que modulen la osmolalidad. Además, las soluciones de riboflavina se preparan de tal manera que se minimice la presencia de iones competentes.

Este enfoque con base iontoforética ocular es un método novedoso, no invasivo, y mucho más eficiente que puede conducir a mejores resultados que los conseguidos por las formas de administración de riboflavina clásicas para introducir riboflavina en la córnea que se va a tratar por CXL. Notablemente, a medida que el tiempo de administración se reduce significativamente debido a un aumento de la eficiencia de transferencia, el procedimiento da como resultado resultados mucho más confortables para los pacientes.

De acuerdo con la presente invención, se usa riboflavina en cantidades apropiadas escogidas entre el 0,001 % en peso y el 1 % en peso con respecto a la composición.

Además, la riboflavina que se usa preferiblemente en la presente invención es fosfato de riboflavina en cantidades apropiadas en todas las composiciones que se han descrito anteriormente; en particular, preferiblemente, está presente a un nivel de entre el 0,05% en peso y el 0,4% en peso de la composición de la presente invención.

En la realización preferida de la invención, se ha demostrado que las soluciones de fosfato de riboflavina usadas para conseguir la presente invención muestran unos parámetros óptimos relativamente a las mediciones de pH y la conducibilidad haciendo que dichas soluciones sean particularmente idóneas para administrarse por iontoforesis; en particular, una solución de fosfato de riboflavina al 0,1 % en peso de la presente invención tiene un valor de pH de 5,62 y una conducibilidad de 186,9  $\mu$ Siemens/cm a temperatura ambiente, una solución de fosfato de riboflavina al 0,2 % en peso muestra un valor de pH de 5,79 y una conducibilidad de 350,0  $\mu$ Siemens/cm, mientras que el valor de pH es de 5,93 y la conducibilidad es de 673,2  $\mu$ Siemens/cm cuando la concentración de fosfato de riboflavina en la

solución asciende al 0,4 % en peso. Así, el valor de pH de la solución, formulada con un exceso de Rib-P-Na, una cantidad mínima de tampón fosfato sódico (u otros sistemas tamponantes), y un pH ajustado por debajo del pH fisiológico (5-6), durante un proceso de iontoforesis de 1 a 5 min a una intensidad de 1 mA, cambiará lentamente a 8 - 9, que se tolera por el ojo. Esta característica permite la adición de pequeñas cantidades de tampón en las 5 soluciones que minimizarán la competencia con Riboflavina que se administra al ojo.

Así, en tal realización, la sal monosódica monofosfato de riboflavina (Rib-P-Na) usada en la formulación, actuará como un tampón. Tras la aplicación de una corriente catódica, la siguiente reacción se producirá en el cátodo (hidrólisis en agua):  $2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{OH}^- + \text{H}_2$ .

10

Otra realización de la invención prevé composiciones a base de riboflavina específicamente formuladas para administrarse por iontoforesis y que contienen potenciadores, tales como biopotenciadores y fotopotenciadores.

Los bio-potenciadores son sustancias que favorecen el paso de la riboflavina o de otras sustancias 15 fotosensibilizadoras y fotopolimerizadoras, a través del epitelio de la córnea, lo que permite la absorción por la propia estroma de la córnea, tal como, por ejemplo: EDTA asociado a trometamina, sales de EDTA oftalmológicamente aceptables asociadas a trometamina, polisorbato 80, trometamina, azona, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de cetiltrimetilamonio, ácido láurico, mentol, metoxisalicilato, polioxietileno, glicolato sódico, glicodesoxicolato sódico, lauril sulfato sódico, salicilato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico.

20

Los foto-potenciadores son sustancias fotosensibles y fotopolimerizantes, que pueden absorberse fácilmente por el epitelio y que, como la riboflavina, también pueden activarse por la luz para formar la reticulación de la córnea, tales como, por ejemplo, los tintes amarillo de acridina, amarillo de quinolina, azul de metileno y eritrosina. En otra 25 realización de la invención, la riboflavina formulada con tampones de alto peso molecular no penetrará en la córnea y minimizará la competencia con el compuesto de bajo peso molecular. En esta variante, el tampón de fosfato sódico monobásico tiene un peso molecular relativamente bajo en comparación con la riboflavina y competirá durante la iontoforesis. Puede reemplazarse con tampones de mayor peso molecular, tales como HEPES, o PIPES u otros diferentes con similares propiedades físicas y químicas.

30 Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden prepararse en la forma técnica de colirios y gotas para los ojos, geles, y en cualquier caso, en todas las formas técnicas farmacéuticas que permitan una aplicación a la córnea seguida de iontoforesis de acuerdo con técnicas conocidas; en lo sucesivo en el presente documento se dan ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración, sin que esto implique limitar la presente invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la 35 técnica a la que pertenece la invención.

En las formulaciones indicadas a continuación, la dosificación de los componentes individuales se expresa en porcentaje en peso.

40 EJEMPLO 1

Ingredientes	% p/p
Fosfato de riboflavina	0,146 g
Dextrano T500	20,00 g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,225 g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,950 g
NaCl	0,116 g
$\text{H}_2\text{O}$	Hasta 100 g

EJEMPLO 2

Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
EDTA sódico	0,1 g
Trometamina	0,1 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

## ES 2 590 127 T3

### EJEMPLO 4

Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Amarillo de quinolina	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

### EJEMPLO 5

Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Amarillo de acridina	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

### 5 EJEMPLO 6

Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Eritrosina B	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

### EJEMPLO 7

Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Azul de metileno	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

### EJEMPLO 8

Ingredientes	% p/p
Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
EDTA sódico	0,1 g
Trometamina	0,05 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

En una realización particularmente preferida de la presente invención, las formulaciones de acuerdo con los 10 ejemplos 1 a 8 proporcionan fosfato sódico monobásico deshidratado y/o fosfato sódico dibásico deshidratado, que constituyen un sistema tamponante, en cantidades variables tales como para alcanzar el valor de pH de la solución final de 5,5, como está fácilmente disponible para el experto en la técnica. También ha de considerarse cada sistema tamponante diferente (tal como citrato, acetato, ácido tartárico) útil para obtener tal valor de pH 5,5-6.



## REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal **caracterizada por que** comprende:
- 5
- A. agentes de entrecruzamiento que permiten el refuerzo de la estructura de la córnea afectada por el queratocono a través del entretrejido y aumentan los enlaces (entrecruzamiento) entre las fibras del colágeno de la córnea y que tienen propiedades tamponantes y cuyo valor de pH inicial está comprendido entre 5 y 6, donde el agente de entrecruzamiento es riboflavina, o una solución de fosfato de riboflavina, o sal sódica deshidratada de fosfato de riboflavina, o sal sódica deshidratada de fosfato de riboflavina.H<sub>2</sub>O, y
- 10
- B. un sistema tamponante en cantidades variables tales como para alcanzar el valor de pH de la solución final de 5,5, y
- C. sustancias que promueven el paso de la riboflavina u otras sustancias fotosensibilizadoras y fotopolimerizantes a través del epitelio de la córnea, permitiendo la absorción por el propio estroma de la córnea, denominados bio-potenciadores,
- 15
- y/o
- D. sustancias fotosensibles y fotopolimerizantes que pueden absorberse fácilmente por el epitelio y que, como la riboflavina, también pueden activarse por la luz para formar un entrecruzamiento corneal, denominadas fotopotenciadores.
- 20
2. Una composición oftálmica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de la solución de riboflavina está comprendida entre el 0,1 y el 1,0 % p/p, y preferiblemente la concentración de la solución de riboflavina está comprendida entre el 0,1 y el 0,4 % p/p.
- 25
3. Una composición oftálmica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el biopotenciador se escoge de la lista que comprende: EDTA asociado a trometamina, sales de EDTA oftalmológicamente aceptables asociadas a trometamina, polisorbato 80, trometamina, azona, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de cetiltrimetilamonio, ácido láurico, mentol, metoxisalicilato, polioxietileno, glicolato sódico, glicodesoxicolato sódico, lauril sulfato sódico, salicilato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico.
- 30
4. Una composición oftálmica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fotopotenciador se escoge de la lista que comprende: amarillo de acridina, amarillo de quinolina, azul de metileno y eritrosina.
- 35
5. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:
- |   |              |
|---|--------------|
| Fosfato de riboflavina                              | 0,146 g      |
| Dextrano T500                                       | 20,00 g      |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O | 0,225 g      |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O | 0,950 g      |
| NaCl  | 0,116 g      |
| H <sub>2</sub> O                                    | Hasta 100 g. |
6. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:
- 40
- |   |              |
|---|--------------|
| Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada | 0,147 g      |
| Dextrano T500                                     | 15,00 g      |
| EDTA sódico                                       | 0,1 g        |
| Trometamina                                       | 0,1 g        |
| Fosfato sódico monobásico deshidratado            | 0,067 g      |
| Fosfato sódico dibásico deshidratado              | 0,285 g      |
| Agua destilada                                    | Hasta 100 g. |
7. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:
- |   |         |
|---|---------|
| Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada | 0,147 g |
| Dextrano T500                                     | 15 g    |
| Amarillo de quinolina                             | 0,050 g |

Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

8. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:

Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Amarillo de acridina	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

5 9. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:

Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Eritrosina B	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

10. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:

Sal sódica de fosfato de riboflavina deshidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
Azul de metileno	0,050 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

10

11. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene la siguiente formulación:

Sal sódica de fosfato de riboflavina dihidratada	0,147 g
Dextrano T500	15 g
EDTA sódico	0,1 g
Trometamina	0,05 g
Fosfato sódico monobásico deshidratado	0,067 g
Fosfato sódico dibásico deshidratado	0,285 g
Agua destilada	Hasta 100 g

12. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con cualquier reivindicación de 5 a 11, en la que el fosfato sódico monobásico deshidratado y/o el fosfato sódico dibásico deshidratado, que constituyen el sistema tamponante, se encuentran en cantidades variables tales como para alcanzar el valor de pH de la solución final de 5,5.

13. Una composición oftálmica para el uso en el tratamiento de queratocono por iontoforesis corneal de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el fosfato sódico monobásico deshidratado y/o el fosfato sódico dibásico deshidratado están sustituidos por cualquier sistema tamponante (tal como citrato, acetato, ácido tartárico) útil para obtener un valor de pH de 5,5.

14. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquier reivindicación 1-13 para el uso en el tratamiento del queratocono, **caracterizada por que** proporciona las siguientes etapas:

- 30
- posicionar un dispositivo iontoforético sobre el ojo a tratar, comprendiendo el dispositivo un depósito que contiene dicha solución oftálmica;
  - aplicar una corriente a dicha solución oftálmica sobre el ojo a tratar;
  - conducir el movimiento de la solución por una corriente catódica aplicada durante 0,5 a 5 min, a una intensidad de no más de 2 mA, y preferiblemente 1 mA.

d. irradiar, inmediatamente después del final de la aplicación de corriente, la superficie de la córnea con una luz UV durante 5 a 30 minutos a una potencia de 3 a 30 mW/cm<sup>2</sup>; obteniendo así el entrecruzamiento de las fibras de colágeno de la córnea.